

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 c, 153/03

A 61 k, 27/00

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 o, 23/03

30 h, 2/36

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2038 835

Aktenzeichen: P 20 38 835.6

Anmeldetag: 5. August 1970

Offenlegungstag: 18. Februar 1971

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 8. August 1969

33

Land: Großbritannien

31

Aktenzeichen: 39892

NATIONAL REFERENCE LIBRARY
OF SCIENCE AND INVENTION
- 3 MAY 1971

54

Bezeichnung: 1,10-Bis(carboxyalkylenthio)-decane

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: S. A. Orsymonde, Paris

Vertreter: Eggert, H.-G., Dipl.-Chem. Dr., Patentanwalt, 5000 Köln-Lindenthal

72

Als Erfinder benannt: Lafon, Louis, Paris

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 2038835

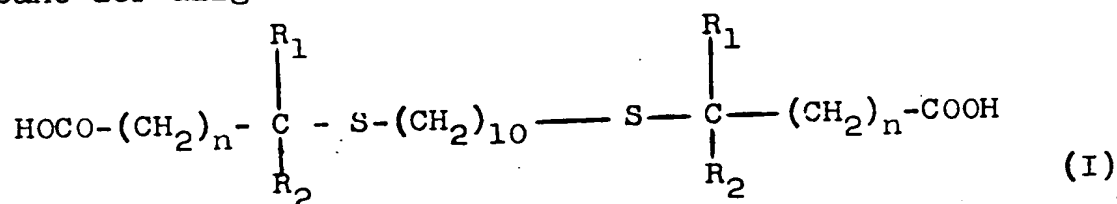
AL5

Köln, den 4. August 1970
Eg/S1/C1/188

S.A. Orsymonde, 17, rue du Faubourg Montmartre, 75 Paris 9e
(Frankreich)

1,10-Bis(carboxyalkylenthio)-decane

Die Erfindung betrifft neue 1,10-Bis(carboxyalkylenthio)-decane der allgemeinen Formel



in der R_1 und R_2 für gleiche oder verschiedene Reste stehen und Wasserstoffatome oder niedere Alkylreste mit höchstens 2 Kohlenstoffatomen bedeuten und n für 0, 1 oder 2 steht. Die Erfindung umfaßt außerdem nicht-toxische Salze, Ester, Amide und Nitrile dieser Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen zeigen vor allem eine Wirkung auf den Fettstoffwechsel und eignen sich daher zur Verwendung als Mittel zum Normalisieren des Fettstoffwechsels, zur Behandlung von Krankheiten, deren Ursachen oder Symptome mit einer Störung dieses Stoffwechsels verbunden zu sein scheinen, beispielsweise der Atherosklerose und Erkrankungen der Koronararterien.

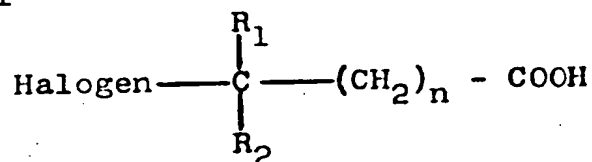
Arzneimittel, die durch Zusatz einer oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen zu geeigneten pharmazeutischen Verdünnungsmitteln hergestellt werden, können Kranken in

beliebiger Form mit unmittelbarer oder verzögerter Wirkung, auf oralem oder parenteralem Weg verabreicht werden.

Die für therapeutische Zwecke vorgeschlagene Tagesdosis schwankt, in Abhängigkeit von der verwendeten Verbindung und der Art der Verabreichung zwischen 0,5 und 5 g.

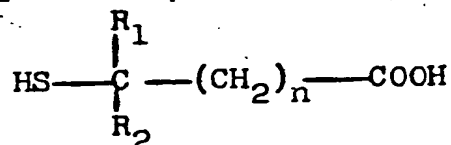
Die Arzneimittelpräparate können ggf. außer den erfindungsgemäßen Produkten ein oder mehrere Medikamente enthalten, deren Wirkung auf den Fettstoffwechsel oder auf Gefäßkrankheiten bekannt ist, wie Vitamine, Cholin, Inosit und Aminosäuren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch Umsetzen von Decan-1,10-dithiol mit 2 Moläquivalent einer Verbindung der Formel



oder eines Esters oder Nitrils dieser Verbindung im äthanolischen Medium in Gegenwart von wässriger Natronlauge hergestellt werden.

Man kann diese Verbindungen auch erhalten, wenn man ein 1,10-Dihalogendecan mit 2 Moläquivalent einer Verbindung der Formel

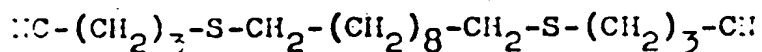


oder eines Derivats dieser Verbindung im äthanolischen Medium in Gegenwart von wässriger Natronlauge umgesetzt.

Aus Verbindungen der Formel 1 können in an sich bekannter Weise die entsprechenden Amide hergestellt werden.
Die Erfindung soll nachstehend durch Beispiele veranschaulicht werden.

Beispiel 1

1,10-Bis(cyanotrimethylen-thio)-decan

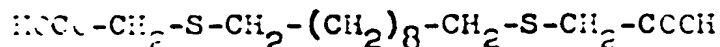


In einen 250 ml-Rundkolben werden 20,65 g (0,10 Mol) Decan-1,1-dithiol, 22,8 g (0,22 Mol) 4-Chlorbutyronitril und 100 ml Äthanol gegeben. Danach werden langsam 22 ml einer 40%igen wässrigen Lösung von Natronlauge zugesetzt und das Gemisch während 3 Stunden stehengelassen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck verdampft, danach der Rückstand mit Wasser aufgenommen und das gebildete 1,10-Bis(cyanotrimethylen-thio)-decan mit Äthyläther extrahiert. Die ätherische Lösung wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Calciumchlorid getrocknet, filtriert und dann eingeampft.

Das in einer Ausbeute von 92,6 % (31,5 g) erhaltene Produkt liegt in Form eines weißen kristallinen Pulvers mit gelbem Schimmer vor, dessen Schmelzpunkt 30 bis 31° C beträgt und das in Äthanol, Äthyläther und Benzol löslich und in Wasser unlöslich ist.

Beispiel 2

Decan-(1,10-dithio)-diessigsäure



In einen 500 ml-Rundkolben werden 30 g (0,10 Mol) 1,10-Dibromdecan, 18,5 g (0,19 Mol) Thioglykolsäure und 100 ml

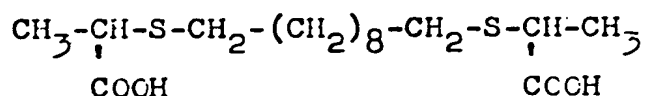
Äthanol gegeben. Danach setzt man langsam 40 ml einer 40%igen wässrigen Lösung von Natronlauge zu.

Es tritt ein dichter weißer Niederschlag auf und die Temperatur erhöht sich zum Sieden, wo man sie während einer weiteren Stunde beläßt. Man läßt abkühlen, nimmt mit Wasser auf und verdampft das Äthanol unter vermindertem Druck. Der Rückstand wird mit Wasser und Äthyläther aufgenommen. Die wässrige Lösung wird dann durch Zugabe von Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Es fällt rohe (Decan-1,10-dithio)-diessigsäure aus, die durch Umkristallisieren aus einem Wasser-Äthanol-Gemisch gereinigt wird.

Das Produkt, das in einer Ausbeute von 77 % (24,8 g) erhalten wird, liegt in Form eines weißen Pulvers vor, dessen scharfer Schmelzpunkt 127° C beträgt. Das Produkt ist in wässrig-alkalischen Lösungen und Äthanol löslich und in Wasser, Äthyläther und Benzol unlöslich.

Beispiel 3

1,10-Bis-(carboxy-äthylthio)-decan

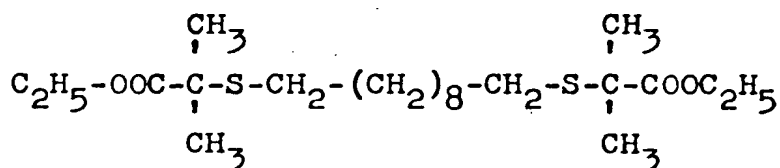


In einen 250 ml-Rundkolben werden 30 g (0,10 Mol) 1,10-Dibromdecan, 23,3 g (0,22 Mol) Thiomilchsäure und 100 ml Äthanol gegeben. Danach gibt man langsam 44 ml einer 40%igen wässrigen Lösung von Natronlauge zu. Die Temperatur erhöht sich bis zum Sieden, wo man sie während einer Stunde hält. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Man säuert durch Zusatz von Chlorwasserstoffsäure an. Es fällt rohes 1,10-Bis(1-carboxy-äthylthio)-decan aus, das durch Filtration gewonnen und danach durch Umkristallisieren aus Acetonitril gereinigt wird.

Das in einer Ausbeute von 58,6 % erhaltene Produkt (20,5 g) liegt in Form eines weißen kristallinen Pulvers mit einem scharfen Schmelzpunkt von 100° C vor. Es ist in wässrigen alkalischen Lösungen, Äthanol und Äthyläther löslich und in Wasser und Benzol unlöslich.

Beispiel 4

(Decan-1,10-dithio)-di(äthylisobutyrat)

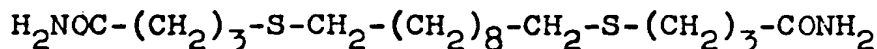


In einen 250 ml-Rundkolben werden 39 g (0,20 Mol) Äthyl-(bromisobutytrat), 10,3 g (0,10 Mol) 1,10-Dithiol-decan, 20 ml einer 40%igen wässrigen Lösung von Natronlauge und 100 ml Äthanol eingeführt. Man erhitzt zum Sieden und hält diese Temperatur während einer Stunde aufrecht. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck verdampft. Das so isolierte rohe (Decan-1,10-dithio)-di-(äthylisobutytrat) wird durch fraktionierte Destillation gereinigt. Dabei fängt man die zwischen 145 und 155° C unter einem Vakuum von 0,7 mm Quecksilber übergehende Fraktion auf.

Das in einer Ausbeute von 31 % erhaltene Produkt (13,4 g) liegt in Form eines farblosen Öls vor, das in Äthanol, Äthyläther und Benzol löslich und in Wasser unlöslich ist.

Beispiel 5

1,10-Bis(carboxamidotrimethylen-thio)-decan



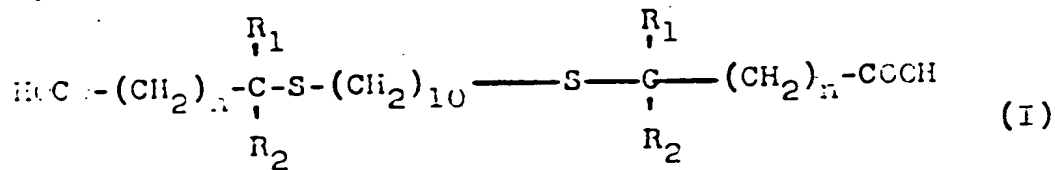
In einen 250 ml-Rundkolben werden 17 g (0,05 Mol) 1,10-Bis(cyanotrim thylen-thio)-decan, das wie in Beispiel 1

hergestellt worden war, und 80 ml Äthanol gegeben. Man setzt anschließend 6 ml einer 6,0 n wässrigen Lösung von Natronlauge und danach langsam 20 ml Wasserstoffperoxyd (40 Volumprozent) zu. Die Temperatur erhöht sich auf 50° C und man beobachtet eine regelmäßige Gasentwicklung. Man rührt etwa 15 Stunden und filtriert dann ab.

Das in einer Ausbeute von 85,2 % erhaltene Produkt (16 g) liegt in Form eines weißen kristallinen Pulvers vor, dessen scharfer Schmelzpunkt 179 bis 180° C beträgt. Es ist unlöslich in Wasser, Äthanol, Äthyläther und Benzol.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. 1,10-Bis-(carboxyalkylen-thio)-decane der Formel



in der R_1 und R_2 gleiche oder verschiedene Reste bedeuten und für Wasserstoffatome oder niedere Alkylreste mit höchstens 2 Kohlenstoffatomen stehen und n 0, 1 oder 2 bedeutet, sowie ihre nicht-toxischen Salze, Nitrile, Amide und Ester.

2. 1,10-Bis-(cyanotrimethylen-thio)-decan.

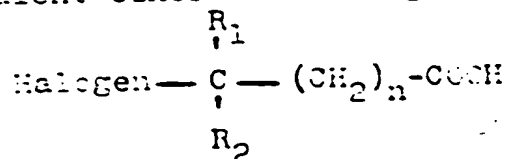
3. (Decan-1,10-dithio)-diessigsäure.

4. 1,10-Bis-(1-carboxy-äthylthio)-decan.

5. (Decan-1,10-dithio)-di-(äthylisobutyrat)

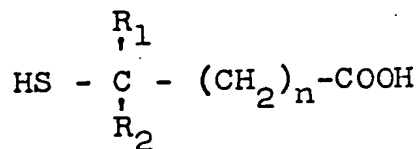
6. 1,10-Bis-(carboxamidotrimethylen-thio)-decan.

7. Verfahren zur Herstellung von 1,10-Bis-(carboxyalkylen-thio)-decanen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man 1,10-Dithiol-decan mit 2 Mol-Äquivalent einer Verbindung der Formel



kondensiert.

8. Verfahren zur Herstellung von 1,10-Bis-(carboxyalkylen-thio)-decanen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 1,10-Dihalogendecan mit zwei Moläquivalent einer Verbindung der Formel



kondensiert.

9. Verwendung eines 1,10-Bis-(carboxyalkylen-thio)-decans nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder dessen nicht-toxischen Salzes, Nitrils, Amids oder Esters als aktive Substanz für Arzneimittelpreparate.